

AUS DEM LEHRSTUHL bzw. DER ABTEILUNG
FÜR INNERE MEDIZIN I
Prof. Dr. Martina Müller-Schilling
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**«Prävalenz der Ultraschall-diagnostizierten nicht-alkoholischen
Fettlebererkrankung (NAFLD) in einer Krankenhauskohorte und ihre
Assoziation mit anthropometrischen, biochemischen und sonographischen
Charakteristika»**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Catrin Franziska Nießen

2012

*AUS DEM LEHRSTUHL bzw. DER ABTEILUNG
FÜR INNERE MEDIZIN I
Prof. Dr. Martina Müller-Schilling
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

**«Prävalenz der Ultraschall-diagnostizierten nicht-alkoholischen
Fettlebererkrankung (NAFLD) in einer Krankenhauskohorte und ihre
Assoziation mit anthropometrischen, biochemischen und sonographischen
Charakteristika»**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Catrin Franziska Nießen

2012

Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Claus Hellerbrand

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Andreas Schreyer

Tag der mündlichen Prüfung:

09.10.2012

1. <u>Inhaltsverzeichnis</u>	6
2. <u>Grundlagen</u>	7
2.1 Sonographie	7
2.1.1 Definition und Geschichte	7
2.1.2 Grundlagen des Ultraschalls	9
2.1.3 Bedeutung von Ultraschall	12
2.1.4 Sonographie der Leber	13
2.2 Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)	13
2.2.1 Definition der NAFLD	13
2.2.2 Ätiologie der NAFLD	14
2.2.3 Epidemiologie der NAFLD	15
2.2.4 Risikofaktoren der NAFLD	16
2.2.5 Pathogenese und Histologie der NAFLD	16
2.2.6 Diagnostik der NAFLD	18
2.2.7 Klinik der NAFLD	20
2.2.8 Differentialdiagnose	20
2.2.9 Therapie und Behandlungsmöglichkeiten bei NAFLD	20
2.3 Lebererkrankungen und Ultraschalldiagnostik	23
2.3.1 NAFLD und Nicht-alkoholische Steatosis Hepatis (NASH).....	23
2.3.2 Fibrose und Zirrhose.....	23
2.3.3 Limitationen.....	24
3. <u>Material und Methoden</u>	25
3.1 Patientenrekrutierung	25
3.2 Ausschlusskriterien	26
3.3 Methoden	26
3.3.1 Fragebogen.....	26
3.3.2 Anthropometrische Messungen und klinische Untersuchung.....	27
3.3.3 Biochemische Analyse von Serumparametern.....	28
3.3.4 Ultraschalluntersuchung der Leber.....	29
4. <u>Ergebnisse</u>	35
4.1 Eigenschaften der Studienpopulation	35
4.2 Prävalenz von Symptomen des metabolischen Syndroms bei Patienten mit Ultraschall-diagnostizierter NAFLD und bei Kontrollgruppen	35
4.2.1 Leberspezifische Serumparameter der Ultraschall-diagnostizierten NAFLD und der Kontrollgruppe.....	36
4.2.2 Sonographische Charakteristika der Ultraschall-diagnostizierten NAFLD und der Kontrollgruppe	37
4.2.3 Multivariate Analyse der Risikofaktoren für NAFLD	38
5. <u>Diskussion</u>	39
6. <u>Zusammenfassung</u>	43
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	44
8. <u>Anhang</u>	49
9. <u>Danksagung</u>	60

2. Grundlagen

2.1. Sonographie

2.1.1. Definition und Geschichte

Unter Sonographie versteht man eine Untersuchungsmethode zur bildgebenden Darstellung von organischem Gewebe in der Human- und Tiermedizin mit Hilfe von Ultraschallwellen.

Als Ultraschall bezeichnet man Schallwellen, deren Frequenz oberhalb der menschlichen Hörschwelle liegen. Entdeckt wurden diese Schallwellen bereits im 18. Jahrhundert von dem italienischen Priester und Naturwissenschaftler Lazzaro Spallanzani (1729-1799) (Spallanzani 2010). Er verband den Versuchstieren die Augen, doch die Fledermäuse verloren die Orientierung nicht und meisterten auch weiterhin Hindernisse problemlos. Erst durch Verschluss der Ohren waren die Tiere orientierungslos, woraus Spallanzani schloss, dass Fledermäuse sich an für den Menschen nicht hörbaren Schallwellen orientieren.

Dem US-amerikanischen Zoologen Donald Griffin (1915-2003) (Yoon 2003) gelang es zusammen mit dem US-amerikanischen Biologen Robert Galambos (1914-2010) Rufe von Fledermäusen auch eine Oktave über der menschlichen Hörschwelle hörbar zu machen (Martin 2010).

Dieses sogenannte Impuls-Echo-Prinzip wird bereits seit der Wende vom 19. ins 20. Jahrhundert unter anderem für die Ortung von Fischschwärmen oder zur Bestimmung der Meerestiefe verwendet. Die Bedeutung der Ultraschallwellen hat durch den tragischen Unfall der Titanic (1912) erheblich zugenommen (Woo 2002).

Ein erster Durchbruch in der Entwicklung eines Ultraschallgeräts gelang 1880 den Franzosen Pierre und Jaques Curie mit der Entdeckung des piezoelektrischen Impulses. Bei Versuchen mit Turmalinkristallen fanden sie heraus, dass bei mechanischer Verformung der Kristalle auf ihrer Oberfläche elektrische Ladungen entstehen, deren Mengen sich proportional zur Beanspruchung verhalten. Umgekehrt verformen sich piezoelektrische Kristalle und Keramiken auch beim Anlegen einer elektrischen Spannung. Dadurch entstehen Schallwellen und durch Umkehr dieses Effekts kann die piezoelektrische Substanz zum Schallempfänger werden. Piezoelektrische Substanzen sind somit gleichzeitig Schallsender und -empfänger (Woo 2002).

Der Franzose Paul Langevin und der Russe Constantin Chilowsky entwickelten im Jahre 1916 gemeinsam das erste Echolot-System für die französische Marine, das unter dem Namen „Hydrophone“ im ersten Weltkrieg bereits erfolgreich zum Einsatz kam (Woo 2002).

Die österreichischen Brüder Karl (Arzt) und Friedrich (Physiker) Dussik forschten ab 1937 gemeinsam an der Ultraschalldiagnostik. Seit 1938 wird Ultraschall erstmals zur medizinischen Diagnostik eingesetzt: Karl Dussik konnte bei einem im Wasserbad sitzenden Patienten die Ventrikel im Gehirn darstellen. Diese Entwicklung nannten die Brüder Dussik Hyperphonograph (Eckel 1992). Durch ihre weiteren Forschungen folgten schon bald fachspezifische Untersuchungsmethoden in der Rheumatologie, der Gynäkologie und Geburtshilfe, der Anästhesie und der Inneren Medizin.

2.1.2. Grundlagen des Ultraschalls

a) Physikalische Grundlagen

Die Ultraschalldiagnostik funktioniert – wie zuvor erläutert – nach dem Impuls-Echo-Prinzip. Der elektrische Impuls eines Hochfrequenzgenerators wird im Schallkopf durch den oben bereits beschriebenen piezoelektrischen Effekt in einen Schallimpuls umgesetzt und ausgesendet. Die Schallwellen werden durch die Beschaffenheit verschiedener Gewebestrukturen teilweise oder vollständig gestreut und reflektiert. Bei der teilweisen Reflexion bzw. Streuung verliert der Schallimpuls Energie und läuft mit schwächerem Schalldruck solange weiter, bis die Schallenergie durch Absorptionseffekte vollständig in Wärme umgesetzt ist. Ein zurücklaufendes Echo wird im Schallkopf in ein elektrisches Signal gewandelt. Anschließend verstärkt eine Elektronik das Signal, wertet dieses aus und kann es auf verschiedene Weise an den Anwender ausgeben, beispielsweise auf einem Monitor.

Der darauf folgende Schallimpuls wird bei den zweidimensionalen Verfahren durch automatisches mechanisches oder elektronisches Schwenken der schallerzeugenden Sonde in eine leicht andere Richtung ausgestrahlt. Dadurch scannt die Sonde einen gewissen Bereich des Körpers und erzeugt ein zweidimensionales Schnittbild (Schmidt 2003).

Der nächste Impuls kann erst ausgesendet werden, wenn alle Echos des vorherigen Ultraschallimpulses abgeklungen sind. Somit ist die Wiederholrate abhängig von der Eindringtiefe; das ist die maximale Reichweite in das Untersuchungsobjekt hinein. Die Eindringtiefe des Schalls ist umso kleiner, je größer die Frequenz ist. Mit zunehmender Frequenz steigt das örtliche Auflösungsvermögen, also die Fähigkeit, nahe beieinander liegende Objekte auseinander halten zu können. Demzufolge muss

stets die höchste Frequenz gewählt werden, die noch eine Untersuchung in der gewünschten Tiefe ermöglicht (Schmidt 2003).

b) Technische Grundlagen

Die einfachste Umsetzung des Impuls-Echo-Prinzips ist der A-Mode (A steht für Amplitudenmodulation), das ist die Amplitude des reflektierten Echos gegen die Zeit. Unter der Annahme, dass die Schallgeschwindigkeit im untersuchten Gewebe konstant ist, wird die Zeitachse in eine Tiefenachse umgerechnet. Das A-Bild ist demnach eine Momentaufnahme der Echointensitätsverteilung entlang eines Schallstrahls. Der A-Mode hat heute – abgesehen von der Echoenzephalographie – nahezu keine Bedeutung mehr (Schmidt 2003).

B-Mode (B für „brightness modulation“) ist eine andere Darstellung der Information des Amplituden-Modus, bei der die Echointensität in Helligkeit umgesetzt wird. Durch mechanisches Bewegen der Sonde überstreicht der Messstrahl eine Fläche in einer Ebene ungefähr senkrecht zur Körperoberfläche. Die Amplitude eines Echos bestimmt das Maß für den Grauwert eines Bildpunktes auf dem Bildschirm. Aus Richtung und Laufzeit des Schallimpulses, Intensität des Echos und der Lokalisation der angesteuerten Kristalle am Schallkopf wird ein Echtzeit-Schnittbild erzeugt. Im sogenannten 2D-Echtzeitmodus - derzeit die häufigste Anwendung des Ultraschalls - wird ein zweidimensionales Schnittbild des untersuchten Gewebes durch automatische Verschwenkung des Messstrahls und durch Synchronisierung der B-Mode-Darstellung in Echtzeit erzeugt. Das Schnittbild wird dabei aus einzelnen Linien zusammengesetzt, wobei für jede Linie ein Strahl ausgesendet und empfangen werden muss. Die Form des erzeugten Bildes hängt dabei vom eingesetzten Sondentyp ab (Schmidt 2003).

Der 2D-Echtzeitmodus kann mit anderen Verfahren wie dem M-Mode (Motion Mode) oder der Dopplersonographie gekoppelt werden. Je nach Eindringtiefe und Sondentyp können nur einige wenige oder bis zu mehr als hundert zweidimensionale Bilder pro Sekunde dargestellt werden (Schmidt 2003).

Im M-Mode lassen sich Bewegungen anatomischer Strukturen wie z. B. der Herzklappen darstellen. Hierbei wird die Echointensität entlang des Schallstrahls in Grauwerte umgewandelt und im zeitlichen Verlauf erfasst. Ihre Hauptanwendung findet diese Untersuchungsmethode in der Echokardiographie, um Bewegungen einzelner Herzmuskelbereiche und der Herzklappen genauer untersuchen zu können (Schmidt 2003).

Als weitere Applikation wurde Anfang des 21. Jahrhunderts die dreidimensionale Echographie entwickelt. Der 3D-Ultraschall produziert räumliche Standbilder und der 4D-Ultraschall lässt dreidimensionale Darstellung in Echtzeit zu. Für ein dreidimensionales Bild wird zusätzlich zum Scan in einer Ebene ein Schwenk der Ebene vollzogen. Der Flächenscanwinkel wird gleichzeitig mit dem zweidimensionalen Bild abgespeichert (Schmidt 2003).

Die Aussagekraft der Sonographie kann durch die Anwendung des Dopplereffekts erheblich erhöht werden. Die Technik unterscheidet eindimensionale Verfahren (pulsed-wave doppler, continuous-wave doppler; auch als D-mode bezeichnet) von zweidimensionalen, farbcodierten Anwendungen (Farbdoppler – F-mode). Die Kombination B-Bild mit PW-Doppler (Pulsed Wave Doppler) nennt man auch Duplex (Kubale und Stiegler 2002).

Dopplerverfahren werden benutzt zur Bestimmung von Blutfluss-Geschwindigkeiten, zur Entdeckung und Beurteilung von Herz(klappen)fehlern, Stenosen, Verschlüssen oder Shunts (Schmidt 2003).

Der Dopplereffekt tritt immer dann auf, wenn Sender und Empfänger einer Welle sich relativ zueinander bewegen. Zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit in den Blutgefäßen oder im Herzen wird das von den Erythrozyten reflektierte Echo detektiert. Das reflektierte Signal ist im Vergleich zu der vom Schallkopf ausgesandten Frequenz um eine bestimmte Frequenz verschoben: der Dopplerfrequenz. Zur exakten Geschwindigkeitsmessung ist die Bestimmung des Winkels (Doppler-Winkel) zwischen Schallausbreitungsrichtung und Bewegungsrichtung des Erythrozyten (Richtung des Blutgefäßverlaufes) notwendig (Schmidt 2003).

2.1.3. Bedeutung von Ultraschall

Die Diagnostik mithilfe der Sonographie hat heute einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag. Zum einen besteht eine hohe Verfügbarkeit an Ultraschallgeräten, denn sie sind sowohl in der Praxis niedergelassener Ärzte als auch in der Klinik in der Regel verfügbar. Zum anderen ist die Sonographie eine preiswertere Untersuchungsmethode als die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) und läßt sich rascher durchführen (Weidenhiller 2003).

Der Ultraschall weist darüber hinaus keinerlei Strahlenbelastung auf, somit können Untersuchungen jederzeit bedenkenlos wiederholt werden. Zwar hängt die diagnostische Aussagekraft sehr von den anatomischen Gegebenheiten ab, die durch fehlende Kooperation, Adipositas, mangelndes Vermögen der tiefen Inspiration oder vorgelagerte Darmschlingen eine Beurteilung z. B. der Leber schwierig machen können. Für die Diagnostik ist die Fähigkeit des Untersuchers zwar mitentscheidend, im Allgemeinen ist hierbei aber ein guter Überblick z. B. über die Leber möglich.

Nicht nur in der Leberdiagnostik hat sich der Ultraschall etabliert, sondern auch in der Beurteilung der Gallenblase, des Pankreas, der Milz, von Darmschlingen, des Peritoneums, von Lymphknoten, der Schilddrüse, und anderen Organen.

2.1.4. Sonographie der Leber

Unter Basissonographie der Leber versteht man einen Überblick über die Organgröße, mögliche Raumforderungen bzw. Parenchymveränderungen oder das Vorliegen freier Flüssigkeit (Geier et al. 2001).

Darüber hinaus kann die Hämodynamik mit Hilfe der Doppler-Sonographie und somit der Blutfluss unter Echtzeitbedingung bestimmt werden.

Die Untersuchung des Patienten erfolgt grundsätzlich in Rückenlage, wobei der Patient unter anderem zur besseren Beurteilung des Pfortaderflusses mehrere Male hintereinander nach tiefer Inspiration die Luft für einige Sekunden anhält. Handelt es sich um adipöse Patienten oder um eine Interposition von luftgefüllten Darmschlingen, empfiehlt sich die Untersuchung in Linksseitenlage.

2.2. Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD))

2.2.1. Definition der NAFLD

Als nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease = NAFLD) wird eine Lebererkrankung mit signifikanter Fettanhäufung im Lebergewebe (5-10 %) ohne Nachweis von chronischem Alkoholabusus definiert (Neuschwander-Tetri et al. 2003).

Ludwig (Ludwig et al. 1980) bezeichnete NAFLD 1980 erstmals als Krankheit mit den klinischen und pathologischen Charakteristika einer Leberkrankheit wie sie üblicherweise bei der alkoholischen Leberkrankheiten zu sehen ist, jedoch ohne Alkoholkonsum.

Die meisten Patienten mit NAFLD weisen nur eine einfache Steatosis (Leberverfettung) auf, bei einigen Patienten hat sich daraus jedoch eine Leberentzündung oder eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) entwickelt. Mehr als 20 % der Patienten entwickeln eine progressive Fibrose der Leber, die zu einer Zirrhose und zu Leberversagen führen kann (Neuschwander-Tetri und Caldwell 2003; Clark 2006).

Die Assoziation von NAFLD mit Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und Hypertension ist hinreichend dokumentiert (Clark 2006). Der gemeinsame Faktor dieser genannten Erkrankungen ist die Insulinresistenz, die auch in das metabolische Syndrom übergehen kann. Mit steigender Anzahl der an metabolischem Syndrom Erkrankten entwickelt sich NAFLD zur häufigsten Lebererkrankung in verschiedenen Erdteilen (Neuschwander-Tetri und Caldwell 2003; Bedogni et al. 2005; Amarapurkar et al. 2007; Angulo 2002).

2.2.2. Ätiologie der NAFLD

Bei der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung wird eine primäre und von einer sekundären Form unterschieden. Als primär bezeichnet man die mit dem metabolischen Syndrom assoziierte NAFLD (Pusl et al. 2009). Das metabolische Syndrom ist ein Symptomkomplex, der aus der Kombination von Insulinresistenz, gestörter Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus Typ 2 und entweder Hypertriglyzeridämie, niedrigem HDL, Hypertonie, viszeraler Adipositas oder Mikroalbuminämie besteht (Yasein et al. 2010).

Die sekundäre Form der NAFLD kann entstehen durch Veränderungen oder Probleme bei der Ernährung (Protein-Malnutrition, Hunger, parenterale Ernährung, rascher Gewichtsverlust, jejun-ilealer Bypass), durch bestimmte Medikamente (Glukokortikoide, synthetische Östrogene, Acetylsalicylsäure, Calcium-Blocker,

Amiodaron, Tamoxifen, Tetrazykline, Methotrexat, Valproinsäure, Cocain), durch metabolische oder genetische Veränderungen (Lipodystrophie, Dys-Beta-Lipoproteinämie, Morbus Weber-Christian, akute Schwangerschaftsfettleber) oder andere Veränderungen wie AIDS, intestinale Divertikel mit bakterieller Überwucherung, Umweltgifte, Pilzgifte, organische Lösungsmittel, etc. (Pusl et al. 2009).

2.2.3. Epidemiologie der NAFLD

Die genaue Prävalenz der NAFLD ist schwer bestimmbar, da keine typischen Symptome auftreten, die Sensitivität der Leberenzyme zur Erkennung der Krankheit eher schlecht ist und der Gold-Standard für die Diagnose eine Histopathologie und somit eine Biopsie der Leber beinhaltet. Daher wird von einer zu geringen Schätzung der Diagnose ausgegangen (Parekh und Anania 2007).

Die NAFLD ist die häufigste Lebererkrankung in den westlichen Industrienationen. In Deutschland beträgt die Prävalenz bei 45- bis 55-jährigen Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) > 30 kg/m² etwa 20 % und bei 55- bis 75-Jährigen etwa 27 %. Etwa 50 bis 80 % der Typ 2-Diabetiker sind übergewichtig und bei etwa jedem zweiten Typ-2-Diabetiker ist die Leber verfettet, bei Typ-1-Diabetikern hingegen tritt die Steatose bei nur circa 5 % der Patienten auf. Die Inzidenz der NAFLD liegt bei etwa 2 % der Neuerkrankungen pro Jahr. Die Prävalenz der NAFLD in der westlichen Bevölkerung wird auf 20 % und die der NASH auf 2 bis 3 Prozent % geschätzt. Etwa zwei Drittel aller Personen mit Transaminasenerhöhung unklarer Genese zeigen Zeichen der NAFLD (Dancygier 2006; Bacon et al. 1994).

2.2.4. Risikofaktoren der NAFLD

Das Risiko einer NAFLD hängt von vielen Faktoren ab. In einer Studie in San Diego County, bei der 742 unnatürliche Todesfälle von Kindern untersucht wurden, hat sich bei der Autopsie herausgestellt, dass 9,6 % dieser Kinder (2-19 Jahre alt) eine NAFLD aufwiesen. Fettleibigkeit, männliches Geschlecht, höheres Alter der Kinder und hispanische oder asiatische Wurzeln sprechen für ein erhöhtes Risiko einer NAFLD (Yu et al. 2010).

Darüber hinaus werden die Risiken bei Erwachsenen in China und den USA mit Stammfettleibigkeit, Übergewicht, Dyslipidämie, Diabetes mellitus Typ 2, körperlicher Inaktivität, positiver Familienanamnese für metabolisches Syndrom und kardiovaskulären Erkrankungen, arterieller Hypertonie und Insulinresistenz angegeben (Fan und Farrell 2009; Clark et al. 2002).

2.2.5. Pathogenese und Histologie der NAFLD

Der genaue Ablauf der Pathogenese zur NAFLD und NASH ist bisher ungeklärt. In groben Zügen lässt sich die Entstehung einer NAFLD bzw. NASH charakterisieren durch die Fettablagerung in der Leber, eine Entzündung in der Leber und eine Fibrosierung des Leberparenchyms. Durch die Vielzahl von möglichen Ursachen wie Leberzellverfettung, Hyperinsulinämie, Endotoxinen, proinflammatorischen Zytokinen und verstärktem oxidativem Stress gilt es als wahrscheinlich, dass unterschiedliche Mechanismen über eine gemeinsame pathogenetische Endstrecke zur NAFLD und zur NASH führen (Paschos und Paletas 2009).

Ein entscheidender Schritt der Pathogenese ist die Entstehung einer Steatose oder einer Leberverfettung im eigentlichen Sinne. Sie ist der „first hit“ im sogenannten

„Two-hit-process“. Als „first hit“ wird die Fettsäureakkumulation in den Hepatozyten bezeichnet. Dazu kommt es im Rahmen von Übergewicht und vor allem durch Insulinresistenz. Diese bewirkt eine periphere Lipolyse, Triglyzeridsynthese und vermehrte Aufnahme von freien Fettsäuren in die Hepatozyten (Paschos und Paletas 2009).

Die Verfettung erhöht die Empfindlichkeit der Leber gegenüber Mechanismen, die den nekroinflammatorischen Vorgang auslösen und unterhalten. Dieser sogenannte „second hit“ kann ausgelöst werden durch Endotoxine, oxidativen Stress und genetische Faktoren, die die Biotransformation beeinflussen. Vor allem der oxidative Stress führt zur Fibrose und zu der für NASH charakteristischen Entzündung der Leber. Er entsteht durch Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , Interleukin-6 und Interleukin-12 aus Kupffer-Sternzellen und durch den vermehrten Anfall von Endotoxinen aus dem Darm. Die Zytokine verursachen zusammen mit der vermehrten Anzahl freier potentiell toxischer Fettsäuren hochreaktive Sauerstoffspezies (sog. reactive oxygen species, ROS), die durch Peroxidation von Membranlipiden und Schädigung der DNA zum Zellschaden führen (Yu et al. 2010; Dancygier 2001; Paschos und Paletas 2009).

Das Krankheitsbild von Patienten mit dem typischen histomorphologischen Bild einer alkoholischen Steatohepatitis (ASH) ohne nachgewiesenen übermäßigen Alkoholkonsum wurde als nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) beschrieben (Ludwig et al. 1980). NASH ist histopathologisch unter anderem am Leberzellschaden (Ballonierung, Verfettung, Nekrose), den entzündlichen Infiltraten und der unterschiedlich stark ausgeprägten Fibrose zu erkennen (Brunt 2007).

Histopathologisch ist die NASH von der ASH kaum zu unterscheiden. Im Allgemeinen sind die Veränderungen bei NASH jedoch weniger stark als bei der alkoholischen Hepatitis ausgeprägt.

Mallory-Körperchen (alkoholisches Hyalin) finden sich häufiger bei der ASH, kommen aber auch bei der NASH vor (Dancygier 2001).

Ein wichtiges und prognostisch bedeutendes Merkmal der NASH ist der Grad der Fibrosierung der Leber. Die Bindegewebsvermehrung beginnt zunächst läppchenzentral in Form einer perivenulären Fibrose und schreitet mit feinen perizellulären Fasersträngen sowie deutlichen Bindegewebssepten sowohl läppchenzentral als auch periportal voran. Die Zirrhose stellt das Endstadium dieser Veränderung dar (Das und Kar 2005).

2.2.6. Diagnostik der NAFLD

Patienten mit einer NAFLD sind oft asymptomatisch und fallen meist nur laborchemisch durch erhöhte Transaminasen oder bei abdominalen Ultraschalluntersuchungen auf.

Nach den Richtlinien der American Gastroenterological Association werden bei der Verdachtsdiagnose NAFLD eine sorgfältige Alkoholanamnese, eine Labordiagnostik im Umfang von Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT = Aspartat-Aminotransferase = AST), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT = Alanin-Aminotransferase = ALT), alkalischer Phosphatase, partieller Thromboplastinzeit (Partial Thromboplastin Time = PTT), Albumin, Bilirubin, und eine Hepatitisserologie empfohlen. Erst nach Ausschluss eines Alkoholabusus (täglicher Alkoholkonsum von > 20 g/Tag bei Frauen und von > 30 g/ Tag bei Männern) oder anderer Ätiologien für eine Lebererkrankung sollte die Untersuchung durch bildgebende Verfahren ergänzt werden (American Gastroenterological Association medical position statement 2002).

Bei einer NASH zeigen sich am häufigsten erhöhte Transaminasen (GPT und GOT), die bis zu viermal höher sein können als normal. Auch das Verhältnis GOT/GPT, das normalerweise unter 1 liegt, kann bis auf das Zweifache ansteigen ($\text{GOT/GPT} > 2$). Hierbei korrelieren die Serumwerte der GOT nicht mit dem Ausmaß der Steatose oder Fibrose. Sowohl γ -GT (γ -Glutamyltransferase) als auch alkalische Phosphatase können erhöht sein (AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Disease 2002).

Der Gold-Standard für die Diagnose einer NAFLD ist nach wie vor die Leberbiopsie. Die Biopsie ist die einzige Untersuchungsmethode, die in der Lage ist zwischen einer einfachen Steatose und einer NASH zu unterscheiden sowie das Ausmaß einer vorliegenden Fibrose zu quantifizieren. Ihr routinemäßiger Einsatz ist aber umstritten, da es sich um ein invasives und somit kein risikoarmes Verfahren handelt.

Um einen weniger invasiven Weg der Diagnostik zu wählen, empfehlen sich verschiedene bildgebende Verfahren wie Sonographie, CT oder MRT.

Wie zuvor bereits angesprochen ist die Abdomensonographie eine relativ kostengünstige Untersuchung, die fast überall verfügbar und beliebig oft wiederholbar ist. Deshalb wird sie häufig als Screeningmethode eingesetzt. Jedoch ist die Sensitivität bisher zu gering, um auch geringere Verfettung der Leber ($< 30\%$) bei adipösen Patienten detektieren zu können, und die Untersuchungsergebnisse sind sehr vom Können und der Erfahrung des Untersuchers abhängig (Schwenzer et al. 2009).

2.2.7. Klinik der NAFLD

Bei der NAFLD kann man nicht von typischen Symptomen oder einer typischen Klinik sprechen. Meist ist die Krankheit völlig asymptomatisch und fällt nur durch erhöhte Transaminasen im Routinelabor oder als Zufallsbefund bei der Abdomensonographie auf.

Unspezifische klinische Symptome können Abgeschlagenheit, Tagesmüdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Druckgefühl im rechten Oberbauch und Völlegefühl sein (Newton 2010; Salt 2004).

2.2.8. Differentialdiagnose

Mangels spezifischer Symptome kommen bei erhöhten Transaminasen und Zeichen einer Leberverfettung in der Sonographie auch andere Krankheitsbilder in Betracht.

Neben einer Virushepatitis B und C, einer Autoimmunhepatitis und medikamenteninduzierten Leberschäden (z.B. durch Amiodaron, Prednison, Tetracyclin oder Methotrexat) muss im Verdachtsfall auch das Vorliegen von ASH, Morbus Wilson, Alpha1-Antitrypsin-Mangel, Hämochromatose, PSC (Primär sklerosierende Cholangitis) und PBC (Primär biliäre Zirrhose) abgeklärt werden (Oneta und Dufuor 2003; Yeh und Brunt 2007).

2.2.9. Therapie und Behandlungsmöglichkeiten bei NAFLD

Die Grundlage der Therapie der NAFLD ist die Behandlung des metabolischen Syndroms, das bei einem Großteil der betroffenen Patienten vorliegt.

Da die meisten NAFLD-Patienten übergewichtig bis adipös sind, ist das erste Ziel der Therapie eine Gewichtsreduktion um mindestens 10 % des Körpergewichts. Bereits ein Gewichtsverlust in dieser Größenordnung führt zu einer überproportional hohen

Abnahme des abdominalen Fettgewebes um bis zu 30 % und zum Abfall der leicht erhöhten Transaminasen-Werte bei asymptomatischen Patienten (Dancygier 2006).

Ein zu schneller und drastischer Gewichtsverlust ist hierbei kontraproduktiv und führt zu einer weiteren Verschlechterung der Leberhistologie (Andersen et al.1991). Die ideale Diät-Zusammensetzung für NASH-Patienten wurde noch nicht gefunden, jedoch empfiehlt sich eine Minderung der Fett- und Kohlenhydratzufuhr. Ergänzend zur Diät sollte unbedingt die körperliche Aktivität gesteigert werden. Die Insulinsensitivität in den Muskeln wird dadurch erhöht und das Risiko einer Insulinresistenz und eines Typ-2-Diabetes sinkt.

Ist durch Diät und Ernährungsumstellung allein keine Gewichtsreduktion zu erzielen, können auch Medikamente zur Gewichtsabnahme in Erwägung gezogen werden.

Orlistat (Xenical®) ist ein in Deutschland verschreibungspflichtiges Antiadiposum, das reversibel gastrische Lipasen und Pankreaslipasen im Magen und im Duodenum inhibiert, indem deren aktiver Serin-Rest eine kovalente Bindung mit dem Medikament eingeht. Somit können die in Form von Triglyzeriden vorliegenden Nahrungsfette nicht mehr in freie Fettsäuren und Monoglyzeride hydrolysiert werden. Die ungespaltenen Triglyzeride können nicht resorbiert werden, sondern werden direkt ausgeschieden, so dass ein kalorisches Defizit mit positiver Auswirkung auf die Gewichtsreduktion entsteht (Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2008).

Rimonabant (Acomplia®) ist ein Anorektikum, das selektiv die CB1-Cannabinoid-Rezeptoren hemmt, die normalerweise eine gesteigerte Nahrungsaufnahme stimulieren. Der Wirkstoff hemmt die Lust zur Nahrungsaufnahme, wirkt also als Appetitzügler, reduziert somit das Gewicht und beeinflusst das kardiovaskuläre Risikoprofil von adipösen Patienten positiv (Beise 2006). Nach einer zunehmenden Zahl von Berichten über Studienpatienten mit starken Depressionen und

Suizidgedanken wurde das Medikament in den USA nicht zugelassen und auch in Deutschland führte eine Diskussion der Europäischen Arzneimittelagentur 2008 dazu, dass Acomplia® vom Markt genommen wurde (Doc. Ref. EMEA/CHMP/537777/2008).

Die invasivste Form der aktiven Gewichtsbekämpfung stellt die chirurgische Intervention dar. Als letztes Mittel der Wahl zur Gewichtsreduktion kann eine Magenband-Anlage durchgeführt werden. Studien zeigen, dass hierbei ein Gewichtsverlust von durchschnittlich 34 kg erreicht werden kann, zudem verbessert sich die Hepatosteatoses im Verlauf von 24 Monaten bei wiederholten Biopsien signifikant (Torres und Harrison 2008).

Ein weiterer Ansatz ist die Therapie der Grunderkrankung, also des metabolischen Syndroms, und seiner Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz, Insulinresistenz, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie.

Glitazone sind Insulin-Sensitizer, die - wie der Name schon sagt – Gewebe empfindlich machen für Insulin. Sie aktivieren die Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) Typ γ im Zellkern. PPAR bewirkt dabei eine vermehrte Expression von Glukosetransportern und somit eine verstärkte Aufnahme von Glukose in die Zellen. In der Leber verringert sich die Glukoneogenese, die Glykolyse wird erhöht (Torres und Harrison 2008).

Aktuell (Stand Oktober 2011) befindet sich Pioglitazon im Handel, Rosiglitazon (Avandia®) wurde im September 2010 aufgrund eines um 40 % erhöhten Herzinfarkttrisikos vom europäischen Markt genommen (Nissen und Wolski 2007).

Neben den Glitazonen senkt auch das Biguanid Metformin den Blutzucker bei nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus. Es hemmt die intestinale

Kohlenhydratresorption, reduziert die hepatische Glukoneogenese und erhöht die Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelgewebe. Somit wird der Insulinbedarf reduziert und die Entwicklung einer Insulinresistenz verlangsamt (Davidson und Peters 1997).

2.3. Lebererkrankungen und Ultraschalldiagnostik

2.3.1. NAFLD und NASH

Da Patienten mit NASH beschwerdefrei sind oder nur unspezifische Symptome wie Druckgefühl im rechten Oberbauch aufweisen, ist eine „helle Leber“ in der internistischen Standardultraschalluntersuchung meist ein Zufallsbefund. Hierbei gilt es zu beachten, dass eine Fettleber als solche erst bei einer Fetteinlagerung von mindestens 30 % der Hepatozyten im Ultraschall durch eine echovermehrte Binnenstruktur erkennbar ist und mit einer Sensitivität von ca. 85 % erfasst werden kann (Dancygier 2009). Die rechte Niere stellt sich hierbei im Vergleich deutlich echoärmer dar, ebenso hebt sich die echodichte Begrenzung der Pfortaderäste bei höherer Dichte des Leberparenchyms weniger ab, so dass die Pfortaderäste sich scheinbar nicht so gut abgrenzen lassen (Delorme und Debus 2005).

2.3.2. Fibrose und Zirrhose

Mit dem B-Bild-Ultraschall kann eine Leberzirrhose in der Regel gut dargestellt werden, doch ist ein Nachweis einer Fibrose ohne Zirrhose meist nur mit Hilfe der Histologie möglich (Wasmuth und Trautwein 2010). Das Leberparenchym stellt sich bei einer Zirrhose im Ultraschall inhomogen dar, der Leberrand ist wellig, in der Duplexsonographie zeigen sich ein erhöhter peripherer Widerstand der Leberarterien sowie ein verminderter Pfortaderfluss. Oft geht eine Leberzirrhose auch mit einer Splenomegalie und Aszites einher.

2.3.3. Limitationen

Die Ultraschalluntersuchung kann keine sehr kleinen Areale detektieren, auch das Stadium einer Fibrose lässt sich nicht genau bestimmen. Der einzige Weg zur genauen Bestimmung ist die Feinnadel-Biopsie der Leber mit anschließender Histologie. Die Biopsie ist das einzige Verfahren, bei welchem zwischen einer einfachen Steatose und einer NASH unterschieden, sowie der Grad der Fibrose näher bestimmt werden kann (Zauner 2007). Zwar ist die Leberbiopsie der Gold-Standard in der Diagnose der NAFLD, jedoch sollte die Indikation hierfür sorgfältig abgewogen werden, denn die Biopsie an sich kann auch Risiken wie Nachblutung, Pneumothorax oder Perforation eines Gallengangs mit nachfolgender Peritonitis mit sich bringen.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenrekrutierung

Zu Beginn der Datenerhebung wurden 506 Patienten der Universitätsklinik Regensburg in die randomisierte Studie eingeschlossen. Die Personengruppe umfasste sowohl ambulante als auch stationäre Patienten, die einen Termin im Ultraschallzentrum der Universitätsklinik zur Ultraschalluntersuchung des Abdomens, der Beinvenen oder der Schilddrüse hatten. Der Zeitraum der Untersuchungen erstreckte sich vom Frühjahr bis Winter 2008.

Vor Einschluss in die Studie wurden die Patienten aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis für die Teilnahme an der Studie eingeholt (siehe **Abbildung A**).

Die Patientenrekrutierung, Befragung und Untersuchung wurde zusammen mit zwei weiteren Medizin-Doktoranden (Hanna Huber und Christoph Nießen) durchgeführt. Das gemeinsam gesammelte Patientenkollektiv bzw. die Daten wurden dann in den einzelnen Arbeiten der Doktoranden unter jeweils unterschiedlichen Fragestellungen untersucht.

Alle Patienten nahmen an einem Interview teil, in dem Fragen zum aktuellen Gesundheitszustand, zur aktuellen Medikamenteneinnahme, zu chronischen Erkrankungen, zum Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum, zu erhaltenen Bluttransfusionen sowie zur familiären Anamnese gestellt wurden. Alle Fragen entstammten einem Standardfragebogen (siehe **Abbildung B**).

3.2. Ausschlusskriterien

Patienten, die an einem oder mehreren der folgenden Krankheitsbildern litten, wurden aus der Studie ausgeschlossen:

1. Hepatobiliäre Erkrankungen,
2. Malignome,
3. Aszites,
4. eingenommene Medikamente (aktuell oder in den letzten zwei Jahren), die Steatosis Hepatis verursachen können, wie Östrogene, Corticosteroide, Amiodaron oder Valproat,
5. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen,
6. Infektion mit Human Immunodeficiency Virus (HIV),
7. chronischer Alkoholabusus (mehr als 20 g/d) oder Drogenabusus,
8. Hyperlipidämie,
9. akute Erkrankungen mit Auswirkungen auf die laborchemischen Messungen.

Nach Ausschluß aller Patienten anhand dieser Kriterien verblieben noch 155 Patienten.

3.3. Methoden

3.3.1. Fragebogen

Jeder Patient wurde anhand eines standardisierten Fragebogens zu seiner Krankengeschichte befragt. Der Fragebogen (siehe **Abbildung B**) beinhaltete Fragen über epidemiologische Fakten wie Geschlecht, Geburtsdatum, Nationalität und Behandlungsweise (ambulant oder stationär). Darüber hinaus wurden die Patienten über die persönliche Krankengeschichte und den Grund des Arztbesuchs befragt, außerdem wurden die aktuelle Medikamenteneinnahme sowie die

Familienanamnese erhoben. Ebenso wurden Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, Lebererkrankungen, Dyslipidämie oder eine bekannte Tumorerkrankung dokumentiert.

Ein weiterer Punkt war die Dokumentation des täglichen Alkohol- und Nikotinkonsums sowie des Kontakts zu Drogen und deren Konsum. Der Alkoholkonsum wurde meistens in "Flasche Bier pro Tag" oder in "Glas Wein pro Tag" angegeben und in die entsprechende Alkoholmenge (in g/d) umgerechnet.

3.3.2. Anthropometrische Messungen und klinische Untersuchung

Anhand des standardisierten Fragebogens wurden bei jedem Patienten anthropometrische Daten erhoben und eine allgemeine körperliche Untersuchung durchgeführt (siehe **Abbildung C**).

Hierzu zählten Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, Bestimmung von Körpergröße und Körpergewicht sowie Messung des Hüft- und Taillenumfangs.

Die Körpergröße wurde anhand einer an der Wand fixierten Messlatte bestimmt, das Körpergewicht wurde ohne Schuhe und ohne Oberbekleidung mit einer Waage ermittelt.

Der Blutdruck wurde in sitzender Position am rechten Oberarm auf Herzhöhe gemessen. Die Blutdruckmanschette wurde an die Größe des Oberarms angepasst.

Die Messung der Herzfrequenz erfolgte in der Regel an der rechten Arteria radialis. 15 Sekunden lang wurden durch Palpation der Arterie Pulsationen gezählt und dann mit vier multipliziert, sodass der Wert für Schläge pro Minute errechnet werden konnte. Manchmal wurde auch ein TÜV-geprüftes, CE-zugelassenes elektrisches Blutdruckmessgerät benutzt, das auch die Herzfrequenz genau bestimmte.

Hüft- und Taillenumfang wurden am stehenden Patienten mit Hilfe eines flexiblen Maßbandes ausgemessen. Der Umfang der Taille wurde an der schmalsten Stelle des Oberkörpers bei flacher Atmung gemessen. Der Hüftumfang wurde an der breitesten Stelle, nämlich zwischen beiden Spinae iliacae anteriores der Ossa ilii, mit dem Maßband bestimmt.

Nach der klinischen Untersuchung erfolgte die Blutentnahme. Voraussetzung war, dass die Patienten nüchtern sein mussten, d. h. die letzte feste Nahrungsaufnahme musste mehr als sechs Stunden zurückgelegen haben.

Nach Desinfektion der Haut (z.B. mit Octenisept) und einer Einwirkzeit von ungefähr 30 Sekunden wurden mit einer Blutentnahmenadel oder einer Butterflynadel zwei Röhrchen Blut entnommen: ein 5ml-EDTA-Röhrchen und ein 7.5ml-Serum-Röhrchen.

Die Serum-Röhrchen wurden in einer Zentrifuge bei 3000 rpm für 10 Minuten zentrifugiert, so dass sich Zellen und Plasma trennten. Danach wurden 10 Aliquots des Plasmas in Eppendorf-Cups abpipettiert.

Die Cups sowie die EDTA-Blutprobe wurden mit der für den jeweiligen Patienten zugeteilten Nummer beschriftet und bei - 20° C für spätere laborchemische Untersuchungen tiefgefroren.

3.3.3. Biochemische Analyse von Serumparametern

Folgende laborchemische Untersuchungen wurden immer im Institut für klinische Chemie und Labormedizin des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt:

- Aspartat-Aminotransferase (AST),
- Alanin-Aminotransferase (ALT),
- gamma-Glutamyltransferase (γ-GT),

- Triglyzeride,
- very-low-density-lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C),
- low-density-lipoprotein-Cholesterin (LDL-C),
- high-density-lipoprotein-Cholesterin (HDL-C),
- Gesamtcholesterin,
- Albumin,
- Gesamtserumeiweiß,
- Bilirubin,
- Cholinesterase,
- alkalische Phosphatase (ALP) und
- Nüchternblutzucker.

3.3.4. Ultraschalluntersuchung der Leber

Zusätzlich zur kompletten abdominellen Ultraschalluntersuchung im Ultraschallzentrum gemäß der jeweiligen Indikation und klinischen Leitlinien haben alle Patienten anschließend eine standardisierte Ultraschalluntersuchung durch die Doktoranden erhalten. Alle gemessenen Werte wurden in einen vorgefertigten Bogen (siehe **Abbildung D**) eingetragen und zusammen mit den ausgedruckten Ultraschallbildern archiviert.

Hierfür standen folgende vier high-end-Ultraschallgeräte zur Verfügung:

- Siemens Sonoline Elegra (Siemens, Erlangen, Germany),
- Siemens ACUSON Sequoia 512 (Siemens, Erlangen, Germany),
- GE Healthcare Logic 9 (GE Medical Systems, Wisconsin, USA) und
- Hitachi EUB-8500 (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan).

a) Ultraschalluntersuchung der Leber

Anhand des standardisierten Fragebogens (siehe **Abbildung D**) wurden mit einem 3.5-MHz-Schallkopf die Lebergröße in der Medioklavikularlinie und ein eventuell vorhandener Aszites gemessen sowie die Struktur des Leberparenchyms, fokale Minderverfettungen oder andere Leberräumforderungen und das Körperfett auf Höhe des rechten Rippenbogens sowie paraumbilikal bestimmt.

Mit einem 7.5-MHz-Schallkopf wurde die Leberoberfläche beurteilt und durch Fingerpalpation die Komprimierbarkeit des linken Leberlappens dokumentiert.

Mithilfe der Duplexsonographie wurden die Geschwindigkeit sowie die Richtung des Pfortaderflusses bestimmt.

Für die Bildgebung des Längsschnittes und Querschnittes wurde ein 3.5-MHz-Schallkopf verwendet, somit garantierte die hohe Frequenz eine adäquate Eindringtiefe. Zu Beginn wurden die Patienten aufgefordert, den Oberkörper frei zu machen, sich auf den Rücken zu legen und möglichst die Arme hinter dem Kopf zu verschränken. Die erste Untersuchung erfolgte im Longitudinalschnitt im Bereich des rechten Rippenunterrandes und der rechten hinteren Axillarlinie. Dadurch konnten Größe, Form, Struktur und Dichte des rechten und linken Leberlappens beurteilt werden.

Falls der Patient dazu in der Lage war, konnte durch kurzes "Luftanhalten" die Beurteilung der Leber durch den Untersucher verbessert werden.

Gleichzeitig konnten die Gallenblase, die Leberpforte, die Pfortader sowie Vena cava inferior und der Ductus hepaticus communis beurteilt werden.

Bildeinstellungen im Querschnitt halfen dabei den linken Leberlappen, die Leberpforte und das Ligamentum falciforme darzustellen.

Um den rechten Leberlappen mit Pfortader, Pfortaderästen und Lebervenen mit der jeweiligen Segmentanatomie darstellen zu können, empfahl sich ein schräges Aufsetzen des Schallkopfes am Unterrand der Rippen oder zwischen den Rippen.

Hierbei konnten wiederum die Gallenblase und die intrahepatischen Gallengänge dargestellt werden.

Wenn die Darstellung in Rückenlage schwierig war, konnte der Patient auch in Linksseitenlage untersucht werden.

Besonders von rechts zwischen den Rippen ließ sich die Geschwindigkeit des Pfortaderflusses mithilfe des Pfortaderduplex- und des Farb-Doppler-Ultraschalls gut beurteilen, wenn der Pfortaderstrom direkt auf den Schallkopf zufluss. Das distale extrahepatische und intrahepatische Portalsystem mit Flußrichtung, Gefäßdurchmesser, und die atemabhängige Reaktion der Portalvenen konnten am besten bei flacher Atmung untersucht werden.

Analysekriterien

Das

Leberparenchym wurde als normal beurteilt, wenn die homogene Echogenität dieselbe oder etwas erhöht war im Vergleich zur Echogenität des

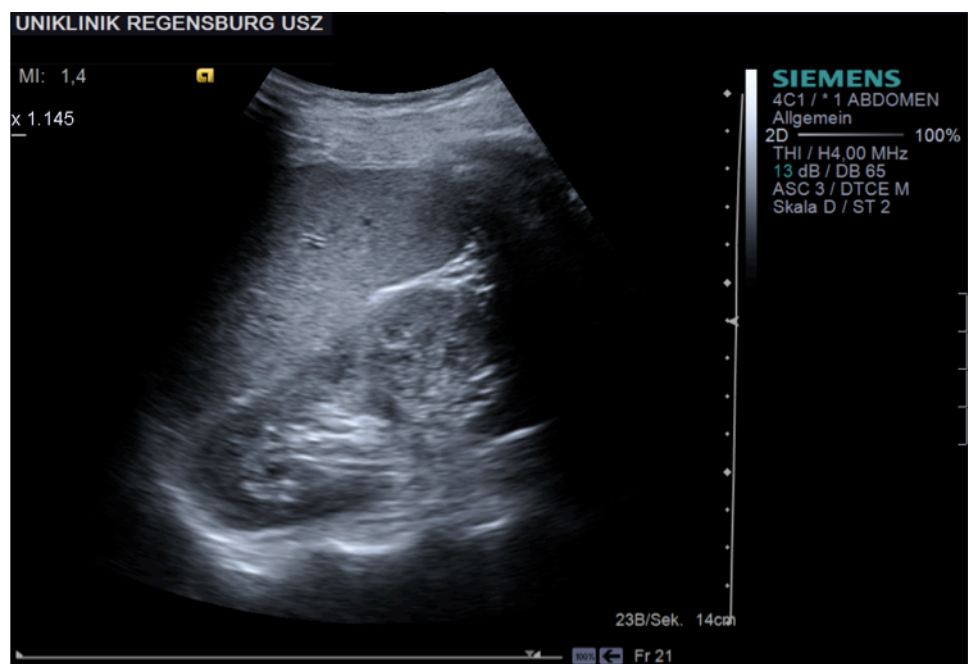


Abb. 1: Ultraschallbild eines Längsschnitts der rechten Niere und der Leber zum Vergleich der Parenchymechogenität

Nierenparenchyms.

Eine Intensitätszunahme zeigte sich als eine hellere (“weißere”) Leber und konnte im Vergleich mit dem Nierenparenchym als sensitive nicht-invasive Methode zur Quantifizierung einer Steatosis dienen.

Zu Dokumentationszwecken wurde jedem Patientenbogen ein anonymisiertes Ultraschallbild der Leber zusammen mit der rechten Niere im Längsschnitt beigelegt.

Die Hyperechogenität der Leber wurde klassifiziert in eine minimale (= schwache) Hyperechogenität und eine maximale (= starke) Hyperechogenität.

Außerdem wurden die maximale Flußgeschwindigkeit, die Flußrichtung und die atemabhängige Veränderung der Pfortader gemessen. Im Allgemeinen ließ sich

annehmen, dass die mittlere

Geschwindigkeit des Pfortaderflusses in

Abhängigkeit von wachsender

Fettinfiltration des Leberparenchyms

abnahm.

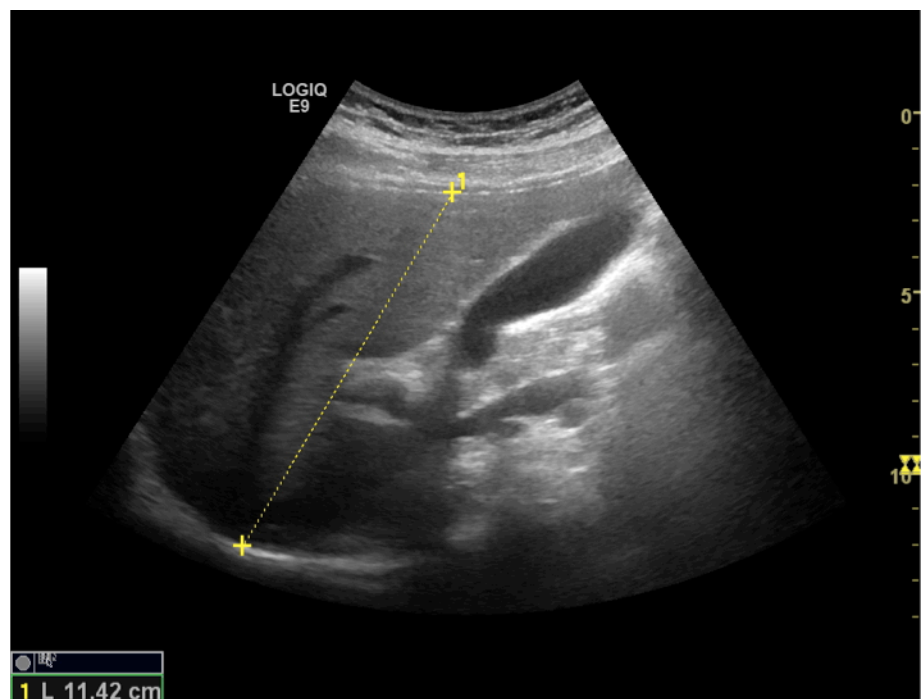


Abb. 2: Bestimmung der Größe des rechten Leberlappens in der Medioklavikularlinie

Bei einer ausgeprägten Fettleber konnten Zeichen einer portalen Hypertension auftreten, da Lebersinusoide und Lebervenen von massiven Fettansammlungen komprimiert werden konnten.

Als Hepatomegalie wurde eine Lebergröße über 155 mm bezeichnet, gemessen im subkostalen, vertikalen Durchmesser in der Medioklavikularlinie. Durch Infiltration des Leberparenchyms mit Fettgewebe nahm das Volumen der Leber und somit ihre Größe über den kritischen Wert von 155 mm zu.

Außerdem sprach eine Ausdehnung des rechten Leberlappens bis über den unteren Pol der rechten Niere für eine Hepatomegalie. Die Abrundung der unteren Kante konnte als Zeichen für eine pathologische Lebervergrößerung gesehen werden.

Die Oberfläche der Leber wurde mit einem 7.5- oder 10-MHz-Schallkopf untersucht und in glatt, leicht gewellt oder stark gewellt unterteilt.

Zum Nachweis freier Flüssigkeit im Abdomen wurde der Morison-Pouch (Recessus hepatorenalis) zwischen der Rückwand des rechten Leberlappens und der rechten Niere, ebenso der sogenannte Koller-Pouch (Recessus splenorenalis) zwischen Milz und linker Niere sowie der Douglas-Raum (Excavatio rectouterina bei der Frau bzw. Excavatio rectovesicalis beim Mann) nach freier Flüssigkeit untersucht.

Fokale Läsionen mit einem Durchmesser über 5 mm konnten mithilfe der Ultraschalluntersuchung identifiziert werden. Fokale Minderverfettungen oder fokale Fettinfiltrationen konnten im mittleren Segment des linken Leberlappens (Segment IV), vor der Pfortaderbifurkation, in der Nähe des Gallenblasenbetts (Segment V) oder im subkapsulären Parenchym aufgefunden werden.

Hämangiome zeigten sich als echoreiche, rundliche Strukturen. Mit dem Farbduplex ließen sich am Rand eines Hämangioms ein oder mehrere zu- und abführende Gefäße erkennen. Metastasen konnten sonographisch unterschiedliche Erscheinungsbilder haben, entweder echoarm oder echoreich sein, eine zentrale Echoverstärkung ("bull's eye") oder einen echoarmen Halo aufweisen (Herold 2009).

Das hepatozelluläre Karzinom zeigte sich als solitärer Tumor, als Formation mit kleinen Satellitenläsionen bzw. -metastasen, als multiple Knoten oder als diffuse Parenchyminfiltration. Mit dem Farbdoppler konnte teilweise ein feines, den Tumor umgebendes Netzwerk von Blutgefäßen oder Gefäße im Tumor ausgemacht werden.

b) Ultraschalluntersuchung des Körperfetts

Die Messung der Dicke des subkutanen Fettgewebes erfolgte am liegenden Patienten periumbilikal sowie auf den Rippen auf der rechten Thoraxseite mit folgenden Ultraschallgeräten:

- Sonoline Elegra: 7.5L40/5-9 MHz,
- ACUSON Sequoia 512: 15L8w-S 14 MHz,
- GE Healthcare Logic 9: 7L/3-7 MHz or 10L/4-10 MHz und
- Hitachi EUB-8500: EUP-L53/5-10 MHz.

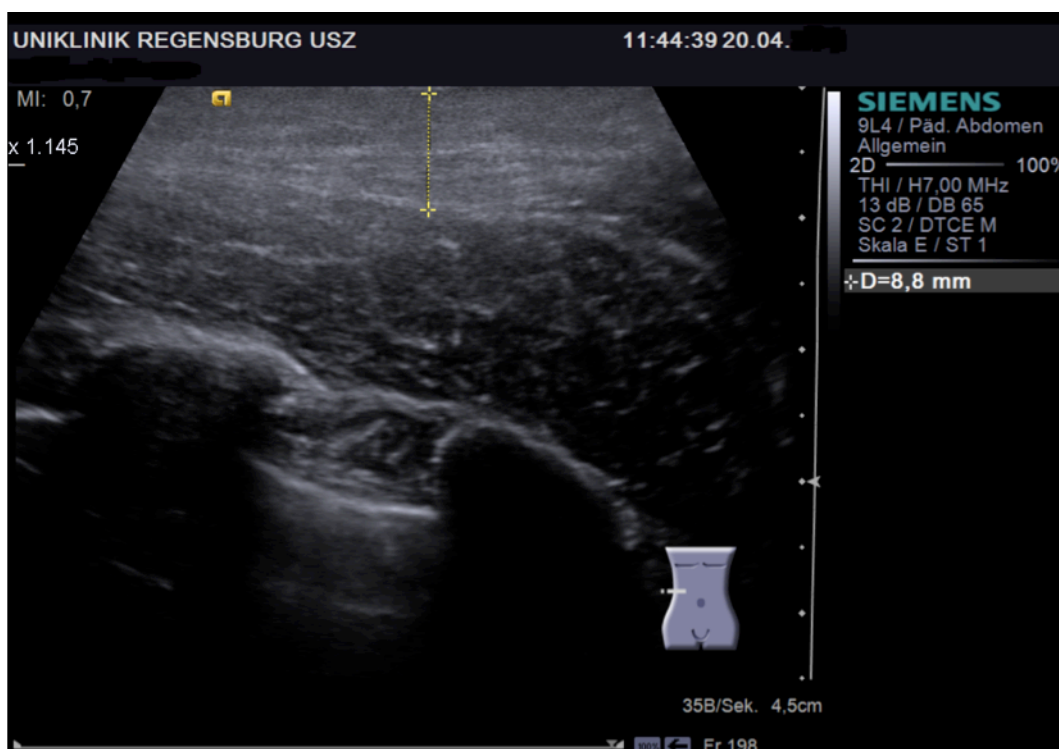


Abb. 3: Ultraschallbild der Fettmessung auf der rechten Thoraxseite

4. Ergebnisse

4.1. Eigenschaften der Studienpopulation

Die Charakteristika der 155 Studienteilnehmer sind in **Tabelle 1** zusammengefasst, dabei erfolgt eine Aufteilung entsprechend Ultraschall-diagnostizierter NAFLD (n=62) oder nicht relevanten sonographischen Zeichen einer Leberfettansammlung im Abdomenultraschall (US)(n=93).

Das Durchschnittsalter von Patienten mit und ohne US-diagnostizierter NAFLD (57.0 ± 16.4 Jahre vs. 52.2 ± 18.4 Jahre, $p=0.098$) unterschied sich nicht signifikant. Die Prävalenz der US-diagnostizierten NAFLD bei Männern (45,7 %) war höher als bei Frauen (33,8 %), aber dieser Unterschied erreicht keine statistische Signifikanz.

Es gab keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Menge an Alkoholkonsum und den Raucheranteil. Nichtsdestotrotz war die Zahl an Pack Years (py = Anzahl der gerauchten Päckchen Zigaretten multipliziert mit den Jahren aktiven Rauchens als grobes Maß für den Nikotinkonsum) bei Rauchern in der NAFLD-Gruppe etwa doppelt so hoch wie in der Raucher-Kontrollgruppe (21.8 py vs. 11.7 py, $p=0.028$).

4.2. Prävalenz von Symptomen des metabolischen Syndroms bei Patienten mit Ultraschall-diagnostizierter NAFLD und bei Kontrollgruppen

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) der gesamten Studienkohorte ($26.4 \pm 5.0 \text{ kg/m}^2$) zeigt eine leichte Tendenz zum Übergewicht und korrespondiert insofern mit einer Studie über die Gewichtsentwicklung in der gesamten deutschen Bevölkerung (Hauner et al. 2008). Bemerkenswert ist, dass sowohl BMI, Hüftumfang, Taillenumfang als auch das Taille-Hüft-Verhältnis (engl. hip-waist-ratio) bei Patienten mit US-diagnostizierter NAFLD signifikant höher sind (**Tabelle 2**).

Außerdem wurde beobachtet, dass die HDL-Cholesterin-Level in der NAFLD-Gruppe (47.1 ± 13.1 mg/dl vs. 60.7 ± 19.4 mg/dl, $p < 0.0001$) signifikant niedriger waren, während die Serumlevel von Gesamtcholesterin, LDL- und VLDL-Cholesterin sowie Triglyzeriden nicht signifikant abwichen.

Bemerkenswert ist, dass auch die Prozentzahlen des angegebenen Bluthochdrucks (46.8% vs. 31.2% , $p = 0.049$) und Diabetes mellitus Typ 2 (23.3% vs. 11.0% , $p = 0.042$) in der NAFLD-Gruppe signifikant höher waren als in der Kontrollgruppe (definiert durch Krankengeschichte, Übersicht über die Krankenakten und/oder Medikamenteneinnahme von Antihypertensiva oder Antidiabetika).

Im Gegensatz dazu wichen systolischer und diastolischer Blutdruck sowie die Werte für Nüchternglukose in den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ab (**Tabelle 2**).

4.2.1. Leberspezifische Serumparameter der Ultraschall-diagnostizierten NAFLD und der Kontrollgruppe

Durchschnittliche AST- und γ -GT-Serumwerte waren in der US-diagnostizierten NAFLD-Gruppe leicht erhöht im Vergleich zu Patienten ohne sonomorphologische NAFLD-Zeichen, aber diese Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz (**Tabelle 3**).

Im Gegensatz dazu waren in der NAFLD-Gruppe die ALT-Serumwerte signifikant höher (23.2 ± 21.9 U/l vs. 15.0 ± 8.2 U/l; $p = 0.001$) und das AST/ALT-Verhältnis signifikant geringer (1.76 ± 0.79 vs. 2.11 ± 0.94 , $p = 0.019$).

Ferner waren die Durchschnittsserumwerte von Gesamtbilirubin, alkalischer Phosphatase, Albumin, Gesamteiweiß und Cholinesterase in beiden Gruppen ähnlich.

4.2.2. Sonographische Charakteristika der Ultraschall-diagnostizierten NAFLD und der Kontrollgruppe

Zusätzlich zur Analyse der "Helligkeit" des Leberparenchyms als Indikator für eine Fettansammlung in der Leber wurde die Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung der Lebergröße (z.B. in der Medioklavikularlinie) angewandt.

Hierbei konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einer US-diagnostizierten NAFLD eine größere Leber bzw. eine milde Hepatomegalie (145 ± 25 mm vs. 133 ± 26 mm, $p=0.006$) aufwiesen (**Tabelle 4**).

Außerdem wurde die Ultraschalluntersuchung für die Messung des Pfortaderflusses benutzt. Bemerkenswert ist, dass eine signifikante Abnahme der Flußgeschwindigkeit bei Patienten der NAFLD-Gruppe beobachtet wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Ultraschallzeichen einer NAFLD (26.7 ± 10.5 cm/s vs. 22.9 ± 6.3 cm/s $p=0.011$; **Tabelle 4**).

Zudem wurde die Dicke des subkutanen Fettgewebes bzw. der Abstand zwischen Haut und Muskelschicht auf der rechten Thoraxseite subkostal und periumbilikal gemessen.

In beiden anatomischen Regionen war die Dicke des subkutanen Fettgewebes bei Patienten der Gruppe der US-diagnostizierten NAFLD signifikant höher (periumbilikal: 21.4 ± 11.7 mm vs. 15.7 ± 9.2 mm, $p=0.001$; rechts subkostal: 7.8 ± 4.7 mm vs. 5.8 ± 3.3 mm, $p=0.003$; **Tabelle 4**).

Die mithilfe von Ultraschall gemessene Dicke des subkutanen Fettgewebes korreliert mit dem BMI (periumbilikal: Pearson's r (r) = 0.65, $p < 0.001$; rechts subkostal: r = 0.53, $p < 0.001$). Interessanterweise hatten Patienten mit Diabetes ein dickeres subkutanes Fettgewebe in der rechten Subkostalregion (0.84 ± 0.65 cm vs. $0.63 \pm$

0.32 cm, $p=0.017$), aber nicht in der Periumbilikalregion (2.00 ± 1.37 cm vs. 1.77 ± 0.98 cm, $p=0.310$) verglichen mit Patienten ohne Diabetes.

4.2.3. Multivariate Analyse der Risikofaktoren für NAFLD

Die logistische Regressionsanalyse offenbart drei Faktoren, die unabhängig voneinander mit der Ultraschall-diagnostizierten NAFLD in Beziehung stehen:

- BMI,
- AST/ALT-Verhältnis und
- HDL-Cholesterin (**Tabelle 5**).

Die statistisch signifikante Assoziation zwischen ALT, anamnestischem Bluthochdruck, anamnestischem Diabetes mellitus Typ 2 und einer NAFLD detektiert in einer univariaten Analyse wurde in der multivariaten Analyse nicht beobachtet.

5. Diskussion

Das Ziel der Studie war die Ermittlung der Prävalenz einer Ultraschall-diagnostizierten NAFLD in einer klinischen Kohorte (zufällig ausgesuchte Zuweisungen zum interdisziplinären Ultraschallzentrum der Universitätsklinik Regensburg), wobei Patienten mit möglichen Ursachen für eine sekundäre hepatische Steatosis ausgeschlossen wurden.

Außerdem wurden die Zusammenhänge zwischen Ultraschall-diagnostizierter primärer NAFLD und anthropometrischen, klinischen, biochemischen sowie sonographischen Messungen untersucht.

Die Prävalenz von 40,0 % der Ultraschall-diagnostizierten NAFLD in unserer Studienpopulation war höher als die Prävalenz, die in vorangegangenen ultraschallbasierten Querschnittsstudien der Gesamtbevölkerung in Italien (20 %) (Bedogni et al. 2005), Israel (30.5 %) (Zelber-Sagi et al. 2006) sowie in Taiwan (11.5 %) (Chen et al. 2006), China (15.3 % und 17.2 %) (Fan et al. 2005; Zhou et al. 2007), Sri Lanka (32.6 %) (Dassanayake et al. 2009) und Texas (33 % der Weißen; bei Anwendung von Magnetresonanztomographie) (Browning et al. 2004) nachgewiesen wurde. Höchstwahrscheinlich kann dieser Unterschied erklärt werden beziehungsweise ist dieser Unterschied zu erwarten gewesen, da eine höhere Prävalenz des metabolischen Syndroms oder dessen Symptomen bei den Patienten vorlag als bei zufällig ausgewählten Personen der Gesamtbevölkerung.

Im Zusammenhang damit steht, dass Angaben über Diabetes und Bluthochdruck sowie BMI und Hüft-Taillen-Umfang stellvertretend für Adipositas in der Patientengruppe mit Ultraschall-diagnostizierter NAFLD signifikant höher waren. Ganz im Gegensatz dazu wird die fehlende Assoziation der Ultraschall-

diagnostizierten NAFLD mit erhöhtem systolischen Blutdruck oder erhöhten Nüchtern glukosewerten durch eine adäquate Medikation erklärt.

Desgleichen waren die HDL-Cholesterin-Werte signifikant erniedrigt bei NAFLD-Patienten, während die Serumspiegel des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins sowie der Triglyzeride ähnlich denen der Patienten in den Kontrollgruppen waren.

Es ist hinreichend bekannt, dass das Muster der Adipositas bei der Entwicklung einer NAFLD (Fan und Farrell 2008) und bei der Zunahme von viszeralem Fett (van der Poorten et al. 2008) eine Rolle spielt, was einen pathophysiologisch kritischen Zustand darstellt. Der Effekt dabei ist unabhängig von einer Steatosis hepatis und einer Insulinresistenz. Dennoch ist zu beachten, dass neben BMI und Taillenumfang zwischen der Beurteilung der Dicke des subkutanen Fettgewebes und der Ultraschall-diagnostizierten NAFLD ein signifikanter Zusammenhang besteht. Seit diese Messung leicht zu bewerkstelligen ist und quantitative Abstufungen liefert, könnte sie bei zukünftigen epidemiologischen Studien über NAFLD idealerweise in Kombination mit der Analyse von viszeraler oder perihepatischer Fettgewebsdicke angewendet werden (Kim et al. 2008; Park et al. 2008; Lirussi et al. 2009).

Zudem wurde - wie auch in vorangegangenen Studien beschrieben (Erdogmus et al. 2008; Balci et al. 2008) - ein verringerter Pfortaderfluß bei NAFLD-Patienten beobachtet.

Die Änderung der portalen Flußgeschwindigkeit lässt eine verminderte vaskuläre Compliance in der Leber vermuten und unterstreicht, dass die Steatosis hepatis kein harmloser Zustand ist, sondern die Leber funktionell beeinträchtigt.

Es besteht eine inkohärente Datenlage bezüglich des Geschlechts als Risikofaktor für NAFLD. Während frühere Studien eine höhere Prävalenz für NAFLD bei Frauen

aufwiesen (Falck-Ytter et al. 2001), nannten Studien sowohl bei kaukasischen (Browning et al. 2004) als auch asiatischen (Fan et al. 2005) Populationen das männliche Geschlecht als Risikofaktor. Ebenso wie eine breite italienische Studie (Bedogni et al. 2005) konnte auch diese Studie keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung bei Patienten in der NAFLD-Gruppe und der Kontrollgruppen beobachten.

Desweiteren war der Prozentsatz an Rauchern in der NAFLD- und den Kontrollgruppen ähnlich dem in anderen Studien (Targher et al. 2007; Targher et al. 2008). Jedoch war die Anzahl der Pack Years (in früheren Studien nicht untersucht) bei Rauchern mit NAFLD (22.3 ± 30.2) signifikant höher als bei Rauchern ohne NAFLD (11.7 ± 17.6 , $p = 0.028$), was eine mögliche, bis jetzt aber noch unbekannte Verbindung zwischen exzessivem Rauchen und Steatosis hepatis vermuten lässt. Ferner kann darüber spekuliert werden, dass Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor für eine Entzündung und Fibrose der Leber bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (Pessione et al. 2001; Hézode et al. 2003) oder primär biliärer Zirrhose (Zein et al. 2006) ist. Hypoxie wurde als potentieller grundlegender Mechanismus für den Progress von Lebererkrankungen identifiziert (Dev et al. 2006) und anhand einer unlängst erschienenen Studie, in der der Sauerstoff-sensitive Transkriptionsfaktor HIF-1 (hypoxie-induzierender Faktor) mit dem Lipidstoffwechsel der Leber (Rankin et al. 2009) in Verbindung gebracht wird, kann eine Hypoxie auch in die beobachtete Assoziation zwischen Nikotin und Steatosis hepatis involviert sein.

Es ist allgemein akzeptiert, dass Transaminasenwerte im Serum weder spezifisch noch sensitiv genug für ein NAFLD-Screening sind (Neuschwander-Tetri und Caldwell 2003; Fracanzani et al. 2008; Wong et al. 2006). Dies wird in der gegenwärtigen Studie bestätigt.

Die AST-Werte unterscheiden sich bei Patienten mit Ultraschall-diagnostizierter NAFLD nicht von den Patienten der Kontrollgruppen. Selbst wenn eingewandt wird, dass diese Zahlen beeinflusst sind durch Komorbiditäten in einer Krankenhauskohorte, zeigen jedoch Studien, die auf der Gesamtbevölkerung basieren, ähnliche Ergebnisse (Zelber-Sagi et al. 2006). Trotzdem war die AST/ALT-Ratio bei Patienten mit Ultraschall-diagnostizierter NAFLD signifikant niedriger, und die multivariate Analyse bestätigte auch in dieser Kohorte von Patienten AST/ALT als unabhängigen Risikofaktor für Steatosis hepatis.

Zusammenfassend offenbart diese Studie eine hohe Prävalenz von Ultraschall-diagnostizierter NAFLD bei Patienten mit Zuweisung zur Abdomensonographie im Ultraschallzentrum des Universitätsklinikums Regensburg. Desweiteren unterstützt sie die Behauptung, dass NAFLD die Lebermanifestation des metabolischen Syndroms ist, bei dem Adipositas den größten Voraussagewert für NAFLD besitzt. Dies ist deshalb wichtig, weil die Leber nicht nur eine Zielscheibe des metabolischen Syndroms ist, sondern auch weil der Fettstoffwechsel in der Leber bzw. die subchronische Entzündung, wie schon bei NAFLD beobachtet, zu Insulinresistenz, dem zentralen pathophysiologischen Mechanismus des metabolischen Syndroms, führt (Cai et al. 2005; Arkan et al. 2005). Folglich ist die Identifizierung von Patienten mit NAFLD nicht nur wichtig im Bezug auf das Risiko einer Lebererkrankung, sondern auch im Bezug auf andere, durch das metabolische Syndrom verursachte, Störungen.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es in einer Krankenhauskohorte die Prävalenz der NAFLD zu evaluieren. Dazu wurden insgesamt 155 Patienten zunächst mittels Sonographie auf das Vorliegen einer NAFLD untersucht. Außerdem wurden bei diesen Patienten Anamnese, körperliche Untersuchung sowie Blutentnahme durchgeführt. Anschließend wurden die Untersuchungsergebnisse mit dem Vorliegen einer US-diagnostizierten NAFLD korreliert.

Die Prävalenz der US-diagnostizierten NAFLD in dieser Studie lag bei 40,0% und damit höher als in vorangegangenen Studien. Möglicherweise kann dies jedoch durch das vorselektierte Patientengut einer Krankenhauskohorte erklärt werden.

Die Studienergebnisse belegen, dass die Ultraschall-diagnostizierte NAFLD bei Patienten mit Überweisung zur Abdomensonographie häufig ist, wobei es keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung gab. Desweiteren unterstützen die Untersuchungsergebnisse, dass NAFLD eine häufige Manifestation des metabolischen Syndroms ist, wobei Übergewicht den größten Risikofaktor hierfür darstellt. Für das Vorliegen einer US-diagnostizierten NAFLD und erhöhten Transaminasenwerten konnte kein signifikanter Zusammenhang bewiesen werden. Dies unterstreicht die Ergebnisse von Studien an der Gesamtbevölkerung, dass die Bestimmung der Transaminasenwerte keine adäquate Screeningmethode für die NAFLD darstellt.

7. Literaturverzeichnis

AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Disease; Gastroenterology 2002; 123: 1705-1725

Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen P, Goh K. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences?; Journal of Gastroenterology and Hepatology 2007 June; 22(6):788-793.

American Gastroenterological Association medical position statement. Nonalcoholic fatty liver disease; Gastroenterology 2002; 123: 1702–1704

Andersen T, Gluud C, Franzmann MB. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects; Journal of Hepatology 1991; Vol.2, 2: 224-229

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;346:1221–31

Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li Z, Long JM, Wynshaw-Boris A, Poli G, Olefsky J, Karin M. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. Nat. Med. 2005 Feb ;11(2):191-198

Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, 29.Ausgabe, Xenical®: 4226-4228; 2008

Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander- Tetri BA: Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994; 107: 1103–09

Balci A, Karazincir S, Sumbas H, Oter Y, Egilmez E, Inandi T. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. J Clin Ultrasound. 2008 Apr; 36(3):134-140

Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. Hepatology. 2005 Juli ;42(1):44-52

Beise U. Rimonabant - ein neues Medikament gegen Adipositas; Ars Medici 7; 318-320; 2006

Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004 Dez ;40(6):1387-1395

Brunt EM. Pathology of fatty liver disease; Modern Pathology 2007; 20: 40-48

Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. Nat. Med. 2005 Feb ;11(2):183-190

Chen C, Huang M, Yang J, Nien C, Yang C, Yeh Y, Yueh S. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic

significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. J. Clin. Gastroenterol. 2006 Sep ;40(8):745-752

Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults; J. Clin. Gastroenterol. 2006 März ;40 Suppl 1S5-10

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease; Gastroenterology 2002; 122: 1649-1657

Dancygier H. Die nichtalkoholische Steatohepatitis;Dt Ärztebl 2001; 98: A 2511–2516 [Heft 39]

Dancygier H. Nichtalkoholische Fettlebererkrankungen; Arzneimitteltherapie 2009; 27; 115-122

Dancygier H. Pathogenese und Therapie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen: Von der Fettleber zur Zirrhose; Dt. Ärztebl 2006; 103(19): A 1301–1307

Das K, Kar P. Non-alcoholic Steatohepatitis; JAPI 2005; 53: 195-199

Dassanayake AS, Kasturiratne A, Rajindrajith S, Kalubowila U, Chakrawarthy S, De Silva AP, Makaya M, Mizoue T, Kato N, Wickremasinghe AR, de Silva HJ. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease among adults in an urban Sri Lankan population [Internet]. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009 Mai 19; [e-pub 2009 Juni 1]

Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus; Am J Med. 1997 Jan;102(1):99-110.

Delorme S, Debus J. Duale Reihe Sonographie; 2.Auflage, 2005; Thieme Verlag, Stuttgart; S. 239 f; ISBN: 3-13-136952-3

Dev A, Patel K, Conrad A, Blatt LM, McHutchison JG. Relationship of smoking and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006 Juni; 4(6):797-801

Doc. Ref. EMEA/CHMP/537777/2008 der Europäischen Arzneimittelagentur

Eckel K. Die Entdeckung des ersten bildgebenden Verfahrens der Ultraschalldiagnostik durch K.-Th. Dussik vor 50 Jahren. Ein historischer Rückblick 1942-1992. In: Ultraschall in Klinik und Praxis, 1992, Vol. 7, No 4, S. 299-305, ISSN 0930-8040

Erdogmus B, Tamer A, Buyukkaya R, Yazici B, Buyukkaya A, Korkut E, Alcelik A, Korkmaz U. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Tohoku J. Exp. Med. 2008 Mai ;215(1):89-93

Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin. Liver Dis. 2001; 21(1):17-26

Fan J, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China; Journal of Hepatology 2009; 50; 204-210

Fan J, Farrell GC. VAT fat is bad for the liver, SAT fat is not!; J. Gastroenterol. Hepatol. 2008 Juni ;23(6):829-832

Fan J, Zhu J, Li X, Chen L, Li L, Dai F, Li F, Chen S. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China; J. Hepatol. 2005 Sep; 43(3):508-514

Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, Bertelli C, Fatta E, Bignamini D, Marchesini G, Fargion S. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology. 2008 Sep ;48(3):792-798

Geier A, Gartung C, Staatz G, Nguyen HH, Matern S. Moderne Diagnostik benignen und malignen Raumforderungen der Leber , Dt Ärztebl 2001; 98: A 3120–3131 [Heft 47]

Hauner H, Bramlage P, Lösch C, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Wasem J, Jöckel K, Moebus S. Prevalence of obesity in primary care using different anthropometric measures--results of the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS); BMC Public Health 2008: 8282

Herold G. Innere Medizin, 2009, Herold Verlag Köln, S.530

Hézode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavrier J, Pawlotsky J, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C; Gut. 2003 Jan ;52(1):126-129

Kim HJ, Cho MH, Park JS, Nam JS, Kang ES, Ahn CW, Cha BS, Lee EJ, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB. Visceral fat thickness predicts fatty liver in Koreans with type 2 diabetes mellitus. J. Korean Med. Sci. 2008 Apr ;23(2):256-261

Kubale R, Stiegler H. Farbkodierte Duplexsonographie: Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall, 2002, Thieme Verlag Stuttgart, S. 34-54 und S. 111-117, ISBN 3-13-128651-2

Lirussi F, Vitturi N, Azzalini L, Orando S, Orlando R, Plebani M, Realdi G. Perihepatic adipose tissue thickness: a new non-invasive marker of NAFLD?; J Gastrointest Liver Dis. 2009 März ;18(1):61-66

Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease; Mayo Clin Proc 1980; 55: 434-8

Martin D. "Robert Galambos, Neuroscientist Who Showed How Bats Navigate, Dies at 96"; The New York Times, July 15, 2010. [zitiert am 16.07.2010]; http://www.nytimes.com/2010/07/16/science/16galambos.html?_r=2

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference; Hepatology 2003 Mai ;37(5):1202-1219

Newton JL. Systemic Symptoms in Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Digestive Diseases; 28; 214-219; 2010

Nissen S, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes; N Engl J Med June 2007; 356 (24): 2457-3471

Oneta CM, Dufuor JF. Diagnostik, Prognose und therapeutische Möglichkeiten der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung; Schweiz Med Forum 2003; 37:862-868

Parekh S, Anania FA. Abnormal Lipid and Glucose Metabolism in Obesity: Implications for Nonalcoholic Fatty Liver Disease; Gastroenterology 2007; 132: 2191-2207

Park BJ, Kim YJ, Kim DH, Kim W, Jung YJ, Yoon JH, Kim CY, Cho YM, Kim SH, Lee KB, Jang JJ, Lee HS. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis; J. Gastroenterol. Hepatol. 2008 June ;23(6):900-907

Paschos P, Paletas K. Non-alcoholic fatty liver disease two-hit process: multifactorial character of the second hit; Hippokratia. 2009, Apr-Jun; 13(2): 128

Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, Rueff B, Valla DC, Degos F. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2001 Juli ;34(1):121-125

Pusl T, Rust C, Parhofer KG. Diabetes und Fettleber, Diabetologe 2009 · 5:653–665 DOI 10.1007/s11428-009-0457-2 Online publiziert: 6. November 2009; Springer-Verlag 2009

Rankin EB, Rha J, Selak MA, Unger TL, Keith B, Liu Q, Haase VH. HIF-2 regulates hepatic lipid metabolism [Internet]. Mol. Cell. Biol. 2009 Juni 15; [zitiert am 16.07.2009]; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19528226>

Salt WB II. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Comprehensive Review; Journal of Insurance Medicine 2004; 36: 27-41

Schmidt G. Ultraschall-Kursbuch. Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. 4. Auflage 2003, Thieme Verlag Stuttgart, S.13-16, ISBN 3-13-119104-X

Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance; Journal of Hepatology 2009; 51: 433-445

Spallanzani - Uomo e scienziato (Italian). Il museo di Lazzaro Spallanzani. [zitiert am 09.08.2010]; <http://www-3.unipv.it/webbio/spalla99/spallanz.htm>

Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Arcaro G, Day C. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. J. Hepatol. 2007 Juni ;46(6):1126-1132

Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Franchini M, Zoppini G, Muggeo M, Day CP. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. Obesity (Silver Spring). 2008 Juni ;16(6):1394-1399

Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and Therapy of Nonalcoholic Steatohepatitis; Gastroenterology 2008; 134: 1682-1698

van der Poorten D, Milner K, Hui J, Hodge A, Trenell MI, Kench JG, London R, Peduto T, Chisholm DJ, George J. Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. Hepatology. 2008 Aug ;48(2):449-457

Wasmuth HE, Trautwein C. Leberfibrose; Der Internist 2010; 51; 10-20

Weidenhiller S. Wirtschaftliche Aspekte der Ultraschalldiagnostik in der gastroenterologischen Ambulanz Ultraschall in Med 2003; 24: Georg Thieme Verlag, S.113-119, ISSN 0172-4614

Wong VW, Hui AY, Tsang SW, Chan JL, Tse AM, Chan K, So W, Cheng AY, Ng W, Wong GL, Sung JJ, Chan HL. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006 Sep; 4(9):1154-1161

Woo J. „A short History of the development of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology" ; 2002; [zitiert am 26.08.2007]; ob-ultrasound.net

Yasein N, Ahmad M, Matrook F, Nasir L, Froelicher ES. Metabolic syndrome in patients with hypertension attending a family practice clinic in Jordan, Eastern Mediterranean Health Journal La Revue de Santé de la Méditerranée orientale; EMHJ 2010; Vol. 16; No. 4

Yeh MM, Brunt EM. Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease; American Journal of Clinical Pathology 2007; 128: 837-847

Yoon CK. "Donald R. Griffin, 88, Dies; Argued Animals Can Think", The New York Times, November 14, 2003. [zitiert am 16.07.2010]; <http://www.nytimes.com/2003/11/14/nyregion/donald-r-griffin-88-dies-argued-animals-can-think.html>

Yu EL, Schwimmer JB, Lavine JE. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment; Paediatrics and Child Health January 2010; Vol. 20, Issue 1; 26-29

Zauner C. NASH- Diagnostik und Therapie: eine Übersicht; Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2007; 5 (2), 12- 16

Zein CO, Beatty K, Post AB, Logan L, Debanne S, McCullough AJ. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. Hepatology. 2006 Dez ;44(6):1564-1571

Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. Liver Int. 2006 Sep ;26(7):856-863

Zhou Y, Li Y, Nie Y, Ma J, Lu L, Shi S, Chen M, Hu P. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. World J. Gastroenterol. 2007 Dez 21;13(47):6419-6424

8. Anhang

TABELLEN

Tabelle 1 : Charakteristika der Studienteilnehmer

Variable	Alle Patienten (n=155)	US-diagnostizierte NAFLD nein(n=93)	Ja (n=62)	p*
Alter (Jahre)	54.4 ± 17.7	52.2 ± 18.4	57.0 ± 16.4	0.098
Männliches Geschlecht (%)	52.3 %	47.3 %	59.7 %	0.089
Alkoholkonsum (g/Tag)	3.7 ± 6.7	3.6 ± 6.2	4.0 ± 7.3	0.727
Rauchen (%)	46.8 %	45.7 %	48.4 %	0.739
pack years (n)	15.5 ± 23.6	11.7 ± 17.6	21.8 ± 30.4	0.028

US = Ultraschall; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease= nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

* von ANOVA oder entsprechendem χ^2 Test

Fettgedruckte Zahlen zeigen signifikante Unterschiede ($p < 0.05$)

Tabelle 2: Prävalenz von Symptomen des metabolischen Syndroms bei Patienten mit Ultraschall-diagnostizierter NAFLD und bei Kontrollgruppen

	US-diagnostizierte NAFLD		p*
	nein (n=93)	ja (n=62)	
Body-Mass-Index (kg/m ²)	24.8 ± 3.6	28.7 ± 5.9	< 0.0001
Taillenumfang (mm)	869 ± 131	1022 ± 134	< 0.0001
Hüftumfang (mm)	946 ± 110	1047 ± 140	< 0.0001
Taillen-Hüft-Umfang	0.92 ± 0.10	0.98 ± 0.08	0.0002
Triglyzeride (20-200 mg/dl)	124.4 ± 60.4	134.9 ± 55.2	0.287
Gesamtcholesterin (60-200 mg/dl)	206.0 ± 49.0	197.7 ± 47.4	0.303
HDL –Cholesterin			
[35-55 (Männer), 42-68 (Frauen) mg/dl]	60.7 ± 19.4	47.1 ± 13.1	< 0.0001
LDL-Cholesterin (<150 mg/dl)	105.8 ± 37.9	109.8 ± 38.2	0.528
VLDL-Cholesterin	39.8 ± 18.4	41.0 ± 19.5	0.714
anamnestischer Diabetes mellitus Typ 2			
(%)	11.0 %	23.3 %	0.042
Nüchternglukose (60-100 mg/dl)	102.2 ± 31.3	107.9 ± 27.4	0.313
anamnestische arterielle Hypertonie (%)	31.2 %	46.8 %	0.049
systolischer Blutdruck (mmHg)	130.5 ± 17.0	130.1 ± 16.3	0.901
diastolischer Blutdruck (mmHg)	79.3 ± 11.2	76.7 ± 11.6	0.173

US = Ultraschall; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease= nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; HDL = high-density Lipoprotein; LDL = low-density Lipoprotein; VLDL = very-low-density Lipoprotein

* nach ANOVA oder entsprechendem χ^2 Test

Fettgedruckte Zahlen zeigen signifikante Unterschiede (p<0.05)

Tabelle 3: Leberspezifische Serumparameter der Ultraschall-diagnostizierten NAFLD und der Kontrollgruppe

Variable	US-dianostizierte NAFLD		p*
	nein (n=93)	ja (n=63)	
AST [<35 (Frauen), < 50 (Männer) U/l]	28.5 \pm 14.0	31.6 \pm 15.7	0.209
ALT [<35 (Frauen), < 50 (Männer) U/l]	15.0 \pm 8.2	23.2 \pm 22.1	0.001
AST/ALT Verhältnis	2.11 \pm 0.94	1.76 \pm 0.79	0.019
γ -GT [<35 (Frauen), < 55 (Männer) U/l]	53.4 \pm 72.6	76.4 \pm 81.9	0.090
Bilirubin (<1.0 mg/dl)	0.58 \pm 0.43	0.53 \pm 0.42	0.434
AP [25-100 (Frauen), 25-124 (Männer) U/l]	76.3 \pm 36.6	77.0 \pm 36.7	0.905
Gesamtserumeiweiß (64-83 g/l)	74.8 \pm 6.8	74.3 \pm 8.5	0.710
Albumin (37-53 g/l)	46.8 \pm 6.4	45.4 \pm 6.2	0.163
Cholinesterase (5320-12920 U/l)	8564 \pm 2100	9106 \pm 2674	0.223

US = Ultraschall; NAFLD = nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; AST = Aspartataminotransferase; ALT = Alaninaminotransferase; γ -GT = gamma-Glutamyl-transferase; AP = alkalische Phosphatase

* nach ANOVA oder entsprechendem χ^2 Test

Fettgedruckte Zahlen zeigen signifikante Unterschiede ($p < 0.05$)

Tabelle 4: Lebergröße, Dicke des subkutanen Fettgewebes und Pfortaderfluß bei Patienten mit Ultraschall-diagnostizierter NAFLD und in Kontrollgruppen

Variable	US-diagnostizierte NAFLD		p*
	nein (n=93)	ja (n=62)	
Leberlänge in der rechten Medioklavikularlinie (mm)	133 ± 26	145 ± 25	0.006
Pfortaderfluß (cm/s)	26.7 ± 10.5	22.9 ± 6.3	0.011
Dicke des subkostalen subkutanen Fettgewebes (mm)	5.8 ± 3.3	7.8 ± 4.8	0.003
Dicke des periumbilikalen subkutanen Fettgewebes (mm)	15.7 ± 9.2	21.4 ± 11.7	0.001

US = Ultraschall; NAFLD = nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

* nach ANOVA

Fettgedruckte Zahlen zeigen signifikante Unterschiede (p<0.05)

Tabelle 5: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für Ultraschall-diagnostizierte NAFLD

Variable	Odds Ratio	95 % CI	p *
Männliches Geschlecht	1.07	0.4-2.9	0.88
ALT (U/l)	1.02	0.98-1.06	0.27
AST/ALT Verhältnis	0.39	0.18-0.82	0.026
HDL-Cholesterin <40 (Männer) or < 50 (Frauen), (mg/dl)	4.33	1.6-11.9	0.004
BMI > 25 and < 30 (kg/m ²)	3.21	1.2-8.4	0.017
BMI > 30 (kg/m ²)	14.05	3.3-59.8	0.004
berichteter Bluthochdruck	1.84	0.63-5.36	0.27
berichteter Diabetes mellitus Typ 2	2.96	0.66-13.4	0.16

US = Ultraschall; NAFLD = non-alcoholische Fettlebererkrankung

CI = Konfidenzintervall; ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; HDL-C = high-density-lipoprotein-Cholesterin; BMI = body mass index

* Fettgedruckte Zahlen zeigen signifikante Unterschiede (p<0.05)

Eine schrittweis Rückwärtsregression nach der Maximal-Wahrscheinlichkeitsmethode wurde angewandt. Um die einmalige Verwendung einer jeden Variablen im Kontext mit anderen Variablen zu beurteilen (Einstellung für alle anderen eingeschlossenen Variablen), wurde der Signifikanzwert p der χ^2 Wald Statistik benutzt.

Die Gesamtsignifikanz des Models war < 0,001, der Prozentsatz der richtig vorausgesagten Kasus 75,2 %.

ABBILDUNGEN

Abbildung A

Leber auf den Prüfstand

Patientenaufklärung

Pat-Nr.: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Im Rahmen unserer wissenschaftlichen Forschung beschäftigen wir uns u. a. mit den zugrundeliegenden Mechanismen der Gewebeschädigung bei unterschiedlichen Lebererkrankungen.

Wir bitten Sie daher darum, 15 ml Blut (zwei Röhrchen) für Studienzwecke abnehmen zu dürfen.

Wie bei jeder Blutentnahme aus einer Vene kann es zu geringen Schmerzen, einem Bluterguß, einer Entzündung oder Gerinnselbildung kommen. Durch sorgfältige Ausführung läßt sich die Häufigkeit dieser Komplikationen auf ein Minimum reduzieren.

Außerdem würden wir Sie um einige anamnestische Angabe bitten und einige Daten der Ultraschalluntersuchung auswerten. Die Untersuchung verlängert sich dadurch um einige Minuten.

Vertraulichkeit der Unterlagen:

Um die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz zu wahren, werden die für die wissenschaftlichen Untersuchungen benötigten Krankheitsdaten anonymisiert, d. h. die nötigen Einzelheiten über Ihre Krankheit werden bei den Untersuchungen ohne Ihren Namen verwendet.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass Ihre Einwilligung auf freiwilliger Basis erfolgt. Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung jederzeit zurückzuziehen, ohne dass dies Ihre übliche ärztliche Versorgung oder Ihr Verhältnis zu dem Sie betreuenden Arzt/Personal beeinflussen würde.

Mit Ihrer Einverständniserklärung unterstützen Sie die wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der Leberlebens.

Wir danken für Ihre Mithilfe.

(Name des Patienten/der Patientin, Geburtsdatum)

Ich erkläre hiermit, dass ich die Patientenaufklärung gelesen habe und mir verbliebene Fragen erläutert wurden.

Regensburg, den

(Unterschrift des Patienten)

(Unterschrift des/der aufklärenden Arztes/Ärztin)

Abbildung B

Anamnesebogen

(Name des Patienten/der Patientin, Geburtsdatum)

Patienten-Nr.: _____

Untersucher: _____

Untersuchungsdatum: _____

Epidemiologie

Geschlecht: ☐ männlich

☐ weiblich

Nationalität: ☐ in Deutschland geb.

☐ außerhalb Deutschlands geb.: _____

Behandlung: ☐ ambulant

☐ stationär

Anamnese

Grund des aktuellen

Krankenhausaufenthalts: _____

Vorerkrankungen: _____

Medikamente: _____

Familienanamnese: _____

bekannter Diabetes

☐ nein

☐ ja, seit: _____

☐ Typ 1

☐ Typ 2

bekannte Lebererkrankung

☐ nein

☐ ja, seit: : _____

Details: _____

bekannte Fettstoffwechselerkrankung

☐ nein

☐ ja, seit: : _____

Details: _____

bekannte Tumorerkrankung

☐ nein

☐ ja, seit: : _____

Details: _____

Alkoholkonsum

☐ nein

☐ ja _____

Nikotinkonsum

☐ nein

☐ ja _____

Bluttransfusionen

☐ nein

☐ ja _____

Wann/wo: _____

(früherer) Drogenabusus

☐ nein

☐ ja, seit: : _____

Details: _____

Sonstiges: _____

Abbildung C

Zusammenfassung

(Name des Patienten/der Patientin, Geburtsdatum)

Patienten-Nr.: _____

Untersucher: _____

Untersuchungsdatum: _____

Aufklärung und Einverständniserklärung

☐ erledigt

Anamnesebogen

☐ erledigt

Ultraschalldokumentation

☐ erledigt

körperliche Untersuchung

☐ erledigt

Größe: _____ cm

Gewicht: _____ kg

Hüftumfang: _____ cm

Beckenumfang: _____ cm

RR systolisch: _____ mmHg

RR diastolisch: _____ mmHg

Herzfrequenz: _____ / min

Blutabnahme

☐ erledigt

1x EDTA 5ml

1x Serum 7.5ml

- abzentrifugieren
- aliquottieren
- bei minus 20°C asservieren

Abbildung D

Untersuchungsbogen Ultraschall

Pat-Nr. _____

Bitte alle Untersuchungen mit THI durchführen !

Bitte Untersuchungsanforderung und **Bilddokumentation** anheften!

_____ Nachname Patient	_____ Vorname Patient	_____ Geb-Datum
_____ Gerät	_____ Untersuchungsdatum	_____ Untersucher

3.5-MHz-Schallkopf:

Lebergröße rechte MCL: _____ cm

Aszites

☐ nein ☐ ja (Menge in l ca.): _____

Echogenität Leberparenchym (Bilddoku: Leber + Niere auf ein Bild)

☐ normal ☐ leicht echovermehrt ☐ stark echovermehrt

Struktur Leberparenchym (Bilddoku)

☐ homogen ☐ leicht inhomogen ☐ irregulärer Gefäßverlauf

fokale Minderverfettungen

☐ nein ☐ ja (Größe, Lage): _____

andere Leberraumforderungen (Bilddoku)

☐ nein ☐ ja (Größe, Lage): _____

Körperfett (in cm)

re Rippenbogen _____ paraumbilikal _____

7.5-MHz-Schallkopf:

Leberoberfläche (Bilddoku)

☐ glatt ☐ leicht gewellt ☐ stark gewellt

Komprimierbarkeit li LL (Fingerpalpation!)

☐ gut ☐ schlecht ☐ nicht beurteilbar

Duplexsonographie:

Pfortaderfluss: _____ cm/sec ☐ hepatopetal ☐ hepatofugal

☐ nicht beurteilbar

Diagnose (betreffend die Leber): _____

9. Danksagung

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht besonders an meinen Doktorvater Herr Prof. Dr. Claus Hellerbrand, ebenso an Frau PD Dr. Doris Schacherer, Frau Dr. Hella Wobser, Frau Dr. Susanne Lunz, Frau Dr. Cosima Überbacher sowie an alle Studienteilnehmer. Auch gilt mein herzlichster Dank meinen Eltern und -nicht zuletzt und vor allem- meinem Mann Christoph, der mir stets eine Stütze war und ist.